

## JP57102863

Publication Title:

### SPIROINDOLINONE AND ITS PREPARATION

Abstract:

NEW MATERIAL: A spiroindolinone of formula I (R<1>-R<3> are H, halogen nitro, mercapto, carboxyl, lower alkyl which may bear substituents, lower alkoxy, lower alkylthio, amino or acyl, where at least one of these groups is other than H; R<4> is H, lower alkyl which may have substituents).

EXAMPLE: 6'-Methylspiro(cyclopropane-1,3'-[3H]indole)-2'-[1'H]-one.

USE: A medicine having a combination of high hypotensive and platelet inhibition activities. Further, it shows anti-inflammatory and analgesic activities and is used as a prophylactic or remedy for hypertension, thrombosis, cerebral apoplexy, low back pain or arthritis.

PREPARATION: The compound of formula II (R<1>-R<3> are the same as R<1>-R<3>) is subjected to decarboxylation and, when necessary, introduction of substituents to produce the compound of formula I.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—102863

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和57年(1982)6月26日

C 07 D 209/96

7242—4C

// A 61 K 31/40

ABN

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 17 頁)

⑮ スピロインドリノン化合物およびその製造法

⑯ 特 願 昭55—178282

⑰ 出 願 昭55(1980)12月16日

⑱ 発 明 者 杉原弘貞

大阪府三島郡島本町水無瀬2丁目2番5号604

⑲ 発 明 者 川井清尚

⑳ 発 明 者 西川浩平

長岡京市下海印寺横山67番地

京都市西京区大原野上里鳥見町5番地の19

㉑ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉒ 代 理 人 弁理士 松居祥二

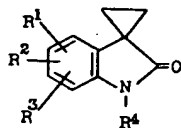
明 細 書

1. 発明の名称

スピロインドリノン化合物およびその製造法

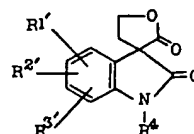
2. 特許請求の範囲

(1)、式

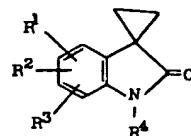


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカプト基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち少なくともひとつは水素以外の基である。 $R^4$ は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す)で表わされるスピロインドリノン化合物。

(2)、式



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカプト基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、 $R^{4'}$ は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す)で表わされる化合物を脱炭酸反応および必要に応じ置換基導入反応に付すことを特徴とする式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ と同意義を有し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち少なくともひとつは水素以外の基である。 $R^4$ は上記と同意義を有する)で表わされるスピロインドリノン化合物の製

造法。

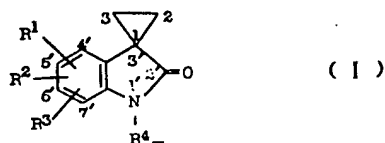
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬として有用な新規スピロインドリノン化合物およびその製造法に関する。

従来、高血圧症、血栓症、脳卒中など循環器疾患の予防および治療法としては、降圧剤、血管拡張剤、利尿剤、血小板凝集阻止剤などの使用やこれらの薬剤の併用が行なわれており、種々の薬物が開発されている。しかしこれらの薬物の多くは、単独では充分治療効果をあげることが困難であったり、長期間の連用によつて副作用が発現するなどの問題がある。

本発明は優れた降圧作用と血小板凝集阻止作用とを併せ有する新規スピロインドリノン化合物を提供するものである。

すなわち、本発明は式



verte-ブトキシ)が、低級アルキルチオ基としては、たとえば $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ)がそれぞれあげられる。

上記低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基は1-3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえば水酸基、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、モノまたはジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、アミノ基、モノまたはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例、ジエチルアミノ、メチルアミノ)、 $C_{2-6}$ アルカノイルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)などがあげられる。

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカプト基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち少くともひとつは水素以外の基である。 $R^4$ は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す)で表わされる新規スピロインドリノン化合物およびその製造法に関する。

上記式(I)に關し、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ で示される低級アルキル基としては、たとえば炭素数1-6( $C_{1-6}$ )のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)が、低級アルコキシ基としては、たとえば $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアミノ基の例としては、アミノ基、モノまたはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、 $C_{2-6}$ アルカノイルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)などがあげられる。

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアシル基におけるアシル基としては、たとえば低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、ハロゲノスルホニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニルなどがあげられる。

かかる低級アルカノイル基としては、たとえば $C_{2-6}$ アルカノイル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル)があげられ、これらのアルカノイル基

は任意の位置に水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）、 $C_{1-4}$  スルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、 $C_{2-4}$  アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、ハロゲン（例、クロロ、ブromo）などの置換基を有していてもよい。

ベンゾイル基もたとえば $C_{1-4}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、 $C_{1-4}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）、 $C_{2-4}$  アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、カルバモイル基などの置換基を有していてもよく、かかる置換基を有するベンゾイル基としては、たとえば

-トリル、*m*-メトキシベンゾイル、*p*-クロロベンゾイル、*p*-アセチルアミノベンゾイルなどがあげられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、たとえば $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例、メトキシ

カルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル）があげられ、かかるアルコキシカルボニル基は、たとえば水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）などの置換基を有していてもよい。

カルバモイル基は、たとえば $C_{1-4}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよく、かかるモノまたはジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基としてはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどがあげられる。

スルファモイル基は、たとえば $C_{1-4}$  アルキル基、ヒドロキシ- $C_{1-4}$  アルキル基などでモノまたはジ置換されていてもよく、かかるモノまたはジ $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基としてはメチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルが例示され、モノまたはジヒドロキシ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基としては2-ヒドロキシエ

チルスルファモイル、ジ-（2-ヒドロキシエチル）スルファモイル）などが例示される。また置換スルファモイル基はそのN原子を含む5員環または6員環を形成していてもよく、その環にはさらにO原子やN原子が含有されていてもよい。かかる環状化した置換スルファモイル基の例としては、1-ピロリジニルスルホン、ピペリジノスルホン、ピペラジニルスルホン、モルホリノスルホンなどがあげられる。

ハロゲノスルホン基の例としては、クロロスルホン、ブロモスルホンがあげられ、低級アルキルスルホン基としては、 $C_{1-4}$  アルキルスルホン基（例、メチルスルホン、エチルスルホン、プロピルスルホン、イソプロピルスルホン）が、低級アルキルスルフィニル基としては、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル）がそれぞれ例示される。これらのアルキルスルホン基およびアルキルスルフィニル基は低級基を有して

いてもよく、かかる置換基としては、たとえば水酸基、カルボキシ基、 $C_{2-4}$  アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、アミノ基、 $C_{2-4}$  アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ）、カルバモイル基、モノまたはジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基（例、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジ-*tert*-ブチルカルバモイル）などがあげられる。

前記式(1)における $R^4$ は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、かかる低級アルキル基としては、たとえば $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル）があげられる。低級アルキル基の有する置換基としては、たとえば水酸基、エポキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、フェニル基、ハロゲン（例、塩素、臭素など）などがあげられ、かかる低級アルコキシカルボニル基

としては、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル）が例示される。

上記カルバモイル基は置換されていてもよく、かかる置換カルバモイル基としては、たとえばモノまたはジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）があげられる。アルキルカルバモイル基がさらに水酸基などで置換されて、たとえば  $N$ -ジ-（2-ヒドロキシエチル）カルバモイルなどを形成していてもよく、またアルキル部分がカルバモイル基の  $N$  原子とともに閉環して環状アルキルカルバモイル基を形成していてもよい。かかる環状アルキルカルバモイル基の具体例としては、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、 $N$ -2-ヒドロキシエチルピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニルなどがあげられる。

$R^4$ における低級アルキル基の置換分としての前記アミノ基もさらに置換されていてもよく、かかる置換アミノ基としては、たとえばモノまたはジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）や5員または6員の環状アミノ基（例、1-ピロリジニル、ピペリジノ）などがあげられる。

前記フェニル基も置換されていてもよく、かかるフェニル基の置換分としては、 $C_{1-4}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、ハロゲン（例、塩素、フッ素）、 $C_{1-4}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、 $C_{2-4}$  アルカノイル基（例、アセチル）、 $C_{2-4}$  アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ）などがあげられ、フェニル基はこれらの置換基を1~3個まで有していてもよい。

本発明のスピロインドリノン化合物(1)の例としては次の化合物があげられる。

5'-メチルスルホニルスピロ〔シクロプロパン

-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチル-6'-アセチルアミノスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチル-1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-トリフルオロメチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチル-6'-メトキシスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-アセチル-5'-アセチルアミノスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アプロピオニルスピロ〔シクロプロパン-1,

3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-アセチルアミノ-5'-アプロピオニルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-メチル-5'-メチルスルホニルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチル-6'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-クロロ-5'-アプロピオニルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチル-6'-アセチルアミノ-1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

5'-アセチルアミノアセチル-1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

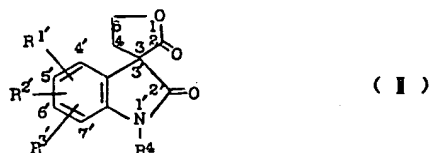
5'-アセチル-1'-メチル-6'-メトキシスピ

ロ〔シクロアロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-アセチルスビロ〔シクロアロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

6'-メトキシスビロ〔シクロアロパン-1, 3'-〔3H〕インドール〕-2'(1'H)-オン

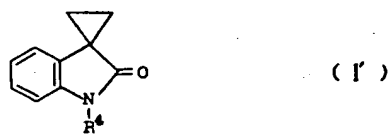
本発明のスビロインドリノン類(Ⅰ)は、たとえば式



(式中、 $R^1, R^2$ および $R^3$ は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカプト基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、 $R^4$ は前記と同意義を有する)で表わされる化合物を脱炭酸反応および必要に応じて置換基導入反応に付すことによつて製造される。上記式(Ⅰ)における $R^1, R^2$ および $R^3$ で示され

反応させてもよい。反応容器内を不活性ガス(例、窒素、アルゴン)で置換することにより副反応が防止されて収率が向上する場合もある。本反応は通常適当な溶媒中で行われ、かかる溶媒としては反応を阻害しない限りどのようなものでもよいが、通常反応温度より沸点の高い溶媒(例、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミド)を用いるのが好都合である。

原料化合物(Ⅰ)の $R^1, R^2$ および $R^3$ がすべて水素である場合、脱炭酸反応により式



(式中、 $R^4$ は前記と同意義)で表わされる化合物が生成し、これを置換基導入反応に付すことによつて目的化合物(Ⅱ)が得られる。

置換基導入反応としては、目的とする置換基の種類に応じて自体公知の各種反応、たとえばアルキル化、ニトロ化、アシル化、ハロゲン化、クロ

ル各基は、 $R^1, R^2$ および $R^3$ としての対応する基と同様に例示される。化合物(Ⅱ)は新規骨格を有する化合物であり、スビロインドリノン類(Ⅰ)を製造するための極めて有用な中間体である。

脱炭酸反応は通常脱炭酸を促進する触媒の存在下に行われ、かかる触媒としては、たとえばアルカリ金属ハロゲン化物(例、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム)、アルカリ土類ハロゲン化物(例、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、臭化マグネシウム)、第4級アンモニウム塩(例、テトラメチルアンモニウムブロマイド)、三級アミン(例、トリエチルアミン、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)、ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン(DBU))および三級アミン塩(例、トリエチルアミン塩酸塩)などが好都合に用いられる。反応温度としては、通常約100-200℃程度、とりわけ約140-160℃程度が好都合であるが、反応速度調節の目的でより高温または低温で

ロスルホニル化反応などがあげられる。

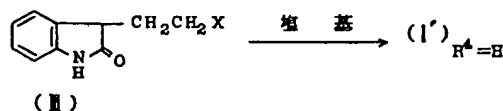
また、脱炭酸反応によつて得られる化合物(Ⅱ)の $R^1, R^2, R^3$ および $R^4$ で示される水素またはその他の置換基は、目的とする置換基の種類に応じて適当な自体公知の置換基導入反応、たとえば前述の各種反応やその他アルキル化(1'-位)、加水分解、置換(例、アミノ化)反応、酸化、還元などの反応を組み合わせてることによつて修飾あるいは変換することもある。たとえば、 $R^4$ が置換されていてもよいアルキル基である化合物(Ⅰ)は、 $R^4$ が水素の化合物(Ⅰ)を導入しようとするアルキルのハロゲン化物と塩基(例、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)の存在下で反応させることによつても製造することができる。また $R^1, R^2, R^3$ のいずれかがアルキルチオ基である化合物(Ⅰ)は、アルキルチオ基に対応する部分が水素である化合物(Ⅰ)をクロルスルホン酸でクロルスルホニル化後、還元反応(例えば、酢酸中亜鉛あるいは鉛で還元する)によりメルカプト基に置換し、ついでアルギルハロ

ゲン化物(例、ヨウ化メチル、ヨウ化ローブチル)あるいはジアルキル砒酸(例、ジメチル砒酸、ジエチル砒酸)などのアルキル化剤によつて塩基(例、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム)の存在下、適当な溶媒(例、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド)中でアルキル化することにより容易に製造することができる。かくして得られたアルキルチオ化合物(Ⅰ)は、酸化剤(例、m-クロロ過安息香酸、過酢酸などの有機過酸、過ヨウ素酸などの無機酸化剤、過酸化水素などの過酸化剤など)で酸化することによつて容易にアルキルスルフィニル化合物(Ⅱ)またはアルキルスルホニル化合物(Ⅲ)に変換することができる。また置換基としてアルコキシカルボニル基を含む化合物(Ⅳ)を適当な溶媒(例、含水メタノール、エタノール等)中で、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどで加水分解するとカルボキシル基を有する化合物(Ⅰ)が得られ、このカルボキシル基を塩化チオニルなどで酸クロリドとするか、活性エステルとした後、アミン類と反応させカル

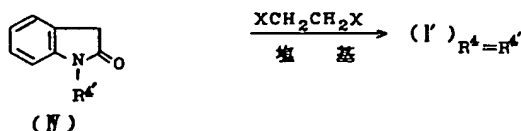
バモイル基を有する化合物(Ⅰ)を得ることもできる。

なお、前記式(Ⅰ')の化合物は、文献(E. Wenbert, et al., J. Org. Chem., 39, 1662(1974); D.E. Horning, et al., Canadian J. Chem., 49, 246(1971))記載の方法に従つて下式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物からも製造することができる。

a)



b)



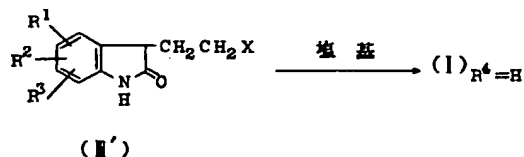
(式中、Xはハロゲン(例、塩素、臭素)を、R<sup>4</sup>はR<sup>4</sup>中の置換されていてもよいアルキル基を示す。塩基の例としてはNaH, CH<sub>3</sub>ONa, NaOHなどがある。

げられる。)

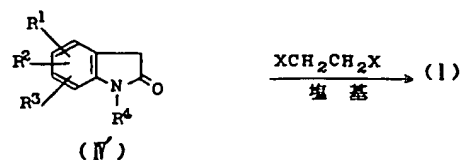
従つて上記方法によつて得た化合物(Ⅰ')を前述の置換基導入反応に付すことによつても本発明化合物(Ⅰ)を製造し得る。

また本発明化合物(Ⅰ)は下式(Ⅱ')または(Ⅲ')の原料化合物に上記a)またはb)の方法を適用することによつても製造し得る。

a')



b')



(式中、各記号は前記と同意義)

上記a')およびb')の方法によつて得られる化合物(Ⅰ)もまた前述の置換基導入反応により他

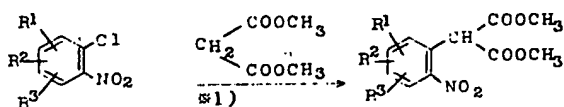
の置換基を有する化合物(Ⅰ)へ変換することができる。

かくして製造された目的化合物(Ⅰ)は通常の分離精製手段(例、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー)により反応混合物から単離精製することができる。また、化合物(Ⅰ)はR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の置換分の種類に応じて適宜の塩とりわけ薬学的に許容される塩として単離してもよい。例えば、置換分がアミノ基、モノあるいはジアルキルアミノ基、モノホリノ基、ピペラジニル基などの場合酸付加塩(例、塩酸塩、臭化水素酸塩などの鉱酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩などの有機酸塩)として、カルボキシル基の場合アルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩)として単離することもできる。かかる塩類や光学異性体等も本発明の範囲に包含されるものである。

本発明のスピロインドリノン化合物(Ⅰ)およびその塩は新薬化合物であり、脳血動物とりわけ哺乳動物に対して血圧降下作用、血小板凝集阻

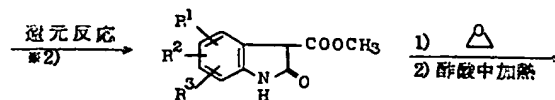
作用、消炎作用、鎮痛作用などを示し、たとえば高血圧症、血栓症、脳卒中、腰痛、関節炎などの疾病に対する予防、治療剤として有用である。本発明化合物は低毒性であり、かかる医薬として用いる場合、上記化合物(1)をそのままもしくは自体公知の賦形剤等と共に錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤などの適宜の剤形として経口的または非経口的に安全に投与することができる。投与量は症状、投与ルート等によっても異なるが、たとえば高血圧症の患者に対する治療剤として経口投与する場合、化合物(1)を1回量約1～10mg/kg体重程度、1日約1～3回程度投与するのが好都合である。

なお、本発明方法に使用される原料化合物(II)は、たとえば下記の方法またはこれに準じて製造することができる。

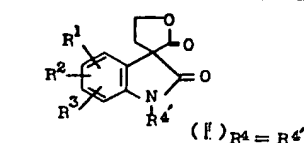
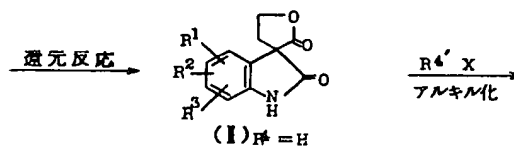
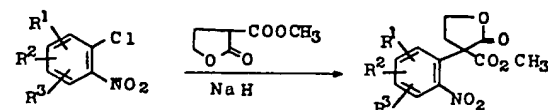
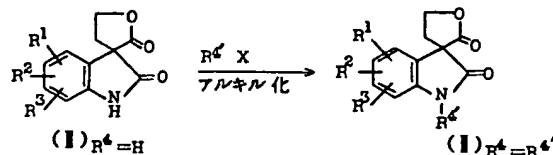


(※1): J. Bourdais and C. Mabieu, Comptes

rendus, 263, C. 84 (1966.)



5 (※2): J. Bourdais and C. Mabieu, Comptes rendus, 264, C. 1074 (1967.)



(式中、各記号は前記と同意義)

以下に本発明を試験例、参考例、実施例などによりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。

#### 試験例

本発明化合物の薬理活性を高血圧自然発症ラットでの降圧作用およびウサギ血小板凝集阻止作用より検定した。

#### 1) 高血圧自然発症ラットにおける降圧作用<sup>(註1)</sup>

収縮期血圧約190mmHgの雄性高血圧自然発症ラットを一群3匹として用いた。試験前はエサおよび水を自由に与えた。先づ、plethysmograph法により薬物投与前の血圧を測定し、引続いて対照群には10ml/kg体重の蒸留水を、薬物投与群には各試験化合物の30mg/kg体重の用量を上記蒸留水に懸濁して経口投与した。投与後1、3および5時間目に血圧を測定した。効果の判定は薬物投与前の血圧値に対する投与後の値の差の平均値±標準誤差を求め、Student's t-test (paired)よりP<0.05を有意とみなした。結

果を表1に示す。

(※1): Y. Inada, K. Nishikawa, A. Nagaoka, and S. Kikuchi, Arzneim.-Forsch., 27, 1663 (1977).

表1 血圧降下作用

化合物(1) <sup>(註)</sup> (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> ) (μg/kg)	Dose	血圧降下作用 (mmHg)		
		1時間	3時間	5時間
5'-COCH <sub>3</sub>	30	-40±16	-63±9 <sup>※</sup>	-45±8 <sup>※</sup>
5'-SCH <sub>3</sub>	30	-52±5 <sup>※※</sup>	-48±6 <sup>※※</sup>	-49±5 <sup>※※</sup>
5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	30	-26±12	-37±12	-34±4 <sup>※</sup>
5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub>	30	-38±3 <sup>※※</sup>	-37±3 <sup>※※</sup>	-37±4 <sup>※※</sup>

Student's t-test (paired)

※ P<0.05

※※ P<0.01

(註): 表に記載されていない箇所はHを示すものとする(以下同様)。

#### 2) ウサギ血小板凝集抑制作用<sup>(註2)</sup>

雄性ウサギ心臓より、3.15gクエン酸溶液



(血液9に対して1の割合)を含む注射筒を用いて、直接採血した。次いで、室温下1000 rpmで10分間遠心分離することにより多血小板血漿(PRP)を得た。試験化合物は先づ20 mMの濃度でDMSOに溶解し、これをTris-HCl buffer (5.0 mM, pH 7.5)で必要な濃度に希釈して用いた。PRP 250  $\mu$ lに試験化合物25  $\mu$ lを加え、最終濃度が0.83 mMのアラキドン酸(AA)または0.33 mMのアデノシンジホスフェート(ADP)を25  $\mu$ l加えて起る血小板凝集を凝集計(理化学製)を用いて測定した。試験化合物の活性は、対照PRPにおけるAAおよびADPによる最大の光透過度の変化に対する抑制率(%)から求めた。結果を表2に示す。

※2): G.V.R. Born, Nature, 194 927(1962).

表2 血小板凝集阻止作用

化合物 (I) (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> ) ( $\times 10^{-5}$ M)	試料濃度	血小板凝集阻止作用	
		アラキドン酸凝集 (抑制率 %)	ADP凝集 (抑制率 %)
5'-SCH <sub>3</sub>	3	100	56.4
5'-BO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	75.3	40.8
5'-COCH <sub>3</sub>	3	100	76.3
5'-SOCH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub>	3	89.8	50.6

## 参考例1

メチル 6-メチル-2-オキソ(3H)インドール-3-カルボキシレート(J. Bourdais and C. Mabieu, Comptes rendus, 264, C, 1079(1967)) 50 gをメタノール200 mlに溶解し、ピペリジン4 mlとエチレンオキシド14.4 gを加え封管容器中30℃で50時間かき混ぜる。反応液を減圧蒸餾し得られる残留物に氷酢酸300 mlを加え80-90℃で5時間かき混ぜる。反応

液を減圧蒸餾し、残留物を酢酸エチルから再結晶すると6'-メチル-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンの無色針状品を得る。収量36.5 g。融点151-152℃。

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1775, 1730。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>として

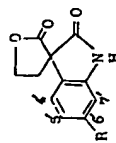
計算値 C, 66.35; H, 5.10; N, 6.46

実測値 C, 66.59; H, 4.94; N, 6.51

## 参考例2-4

同様の方法によつて次の化合物を得る。

(以下余白)



No.	化合物	R	融点 (℃)	分子式	元素分析値		
					上段 C	計算値 H	下段 N
2		CF <sub>3</sub>	177-179	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> P <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	63.16	2.97	5.17
3		Cl	213-214	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub>	63.37	2.93	5.15
4		H	163-165	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	66.59	3.39	5.89
					55.49	3.12	6.19
					65.02	4.46	6.89
					65.13	4.46	7.11

## 参考例 5

60%油性水素化ナトリウム2.6gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解させ、氷冷下メチル 2-オキシテトラヒドロ-3-フロエート12gを滴下する。滴下後氷冷下30分間かき混ぜた後、氷冷下、窒素気流中2,4-ジニトロクロルベンゼン10gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解した溶液を滴下する。3時間かき混ぜた後氷水中に投入し、エチルエーテルで抽出する。有機層を水洗乾燥後溶媒を留去するとメチル 3-(2,4-ジニトロフェニル)-2-オキシテトラヒドロ-3-フロエートの淡黄色油状物10gを得る。ついで本品を氷酢酸200mlに溶解し、5%パラジウム炭素を触媒として水素気流中氷冷下で接触還元する。反応液をろ過し、ろ液に無水酢酸3.0gを加え一夜かき混ぜ、さらに80-90℃で5時間かき混ぜる。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶すると、6'-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕

-2,2'(1'H)-ジオンの無色板状品を得る。

融点285-286℃(分解)

元素分析値  $C_{13}H_{12}N_2O_4$  として

計算値 C,59.99; H,4.65; N,10.77

実測値 C,59.96; H,4.60; N,10.66

## 参考例 6

参考例4で得られた4,5-ジヒドロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオン5.0g,氷酢酸3mlおよびポリリン酸50gの混合物を80℃で4時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を減圧下に留去し、得られる残留物を酢酸エチルから再結晶すると6'-アセチル-4,5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオンの無色プリズム品を得る。収量3.0g。融点200-201℃。

元素分析値  $C_{13}H_{11}NO_4$  として


計算値 C,63.67; H,4.52; N,5.71

実測値 C,63.38; H,4.58; N,5.72

## 参考例 7-10

同様の方法で4,5-ジヒドロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオンを有機酸とポリリン酸で縮合させ次表の5'-置換4,5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオンを得る。

(以下全表)

No	化合物(II) (置換基のみ表示)	融点 (℃)	分子式	元素分析値	
				計算値 C, H, N	実測値 C, H, N
7	5'-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	211-212	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	64.86 5.05 5.40	64.79 5.05 5.22
8	5'-CO-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	161-162	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	65.82 5.53 5.13	65.52 5.54 4.91
9	5'-CO-  -NHAc	287-289	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	65.93 4.43 7.69	65.87 4.31 7.81
10	5'-CO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	204-205	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	65.92 5.53 5.13	66.02 5.66 5.21

(Acはアセチル基を意味する)

## 参考例 11

4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン5.0gを氷冷下クロルスルホン酸20g中にかき混ぜながら少しずつ加える。50℃で2時間かき混ぜた後、氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗乾燥後酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すると5'-クロルスルホン-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオンの無色プリズム晶を得る。収量5.7g。融点190-192℃(分解点)。

元素分析値  $C_{11}H_8ClNO_6$  として

計算値 C, 43.79; H, 2.67; N, 4.64

実測値 C, 43.91; H, 2.65; N, 4.67

## 参考例 12

5'-クロルスルホン-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン5.0gを氷酢酸30mlおよび濃塩酸10mlに溶解し、亜鉛末6.0g

-ジオンの無色針状晶を得る。収量1.3g。

融点205-207℃

元素分析値  $C_{12}H_{11}NO_3$  として

計算値 C, 57.82; H, 4.45; N, 5.62

実測値 C, 57.88; H, 4.38; N, 5.62

## 参考例 14

4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン2.0gを氷酢酸20mlおよび濃塩酸6mlの混合液に溶解し、次亜塩素酸ナトリウム2.0gを水6mlに溶解した溶液を室温でかき混ぜながら滴下する。4時間かき混ぜた後氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると5, 7'-ジクロロ-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオンの無色板状晶を得る。収量1.6g。融点235-236℃。

元素分析値  $C_{11}H_7Cl_2NO_3$  として

計算値 C, 48.57; H, 2.59; N, 5.15

実測値 C, 48.63; H, 2.62; N, 5.31

を45-50℃で少しずつ加える。反応液をさらに1時間かき混ぜた後、氷水中に投入し析出物をろ取、水洗しエタノールから再結晶すると5'-メルカプト-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオンの無色針状晶を得る。収量2.8g。融点211-213℃。

元素分析値  $C_{11}H_9NO_3S$  として

計算値 C, 56.16; H, 3.87; N, 5.95

実測値 C, 55.98; H, 3.85; N, 5.89

## 参考例 13

5'-メルカプト-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン2.0gをアセトン30mlに溶解し、ヨウ化メチル2.5gおよび無水炭酸カリウム1.3gを加え室温で1時間かき混ぜる。無機物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、得られる残留物を酢酸エチルから再結晶すると5'-メチルチオ-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-

## 参考例 15

4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン5.0gを氷酢酸20mlおよび無水酢酸10mlの混合溶液に溶解し、発煙硝酸(D=1.52)・1.6mlを30℃で滴下する。10時間かき混ぜた後、氷水中に反応液を投入し析出物をろ取、水洗後アセトンから再結晶すると7'-ニトロ-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオンの無色プリズム晶を得る。収量3.2g。融点220-222℃。

元素分析値  $C_{11}H_8N_2O_6$  として

計算値 C, 53.23; H, 3.25; N, 11.29

実測値 C, 53.39; H, 3.24; N, 11.42

## 参考例 16

5'-アセチル-4, 5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオン0.5gをN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷下60%硫酸水

炭化ナトリウム90gを加え30分間かき混ぜる。ついでヨウ化メチル0.5gを加え、3時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られる残留物にエチルエーテルを加え結晶化させ、粗結晶をろ取し、エチルエーテルで洗った該エタノールから再結晶して6'-アセチル-1'-メチル-4,5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオンの炭黄色プリズム晶を得る。融点149-150℃。

元素分析値  $C_{14}H_{13}NO_4$  として

計算値 C.64.86; H.5.05; N.5.40

実測値 C.64.81; H.5.19; N.5.27

#### 実施例1

参考例1で得た6'-メチル-4,5-ジヒドロスピロ〔フラン-3(2H),3'-(3H)インドール〕-2,2'(1'H)-ジオン34gをN,N-ジメチルホルムアミド120mlに溶解し、臭化ナトリウム16gを加えて15時間加熱還流す

る。反応液を氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると6'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンの無色プリズム晶を得る。収量19.2g。融点176-177℃。

核磁気共鳴スペクトル( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.43(4H),

2.27(3H, singlet), 6.6-6.9(3H)。

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $cm^{-1}$ : 1710,

1670。

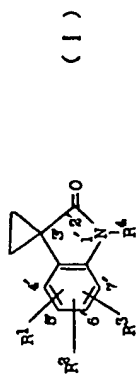
元素分析値  $C_{11}H_{11}NO$  として

計算値 C.76.27; H.6.40; N.8.09

実測値 C.76.22; H.6.14; N.8.00

#### 実施例2-13

目的物に対応する原料化合物を実施例1と同様の脱炭酸反応に付すことによつて、次表のスピロ〔シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オン類を得る。



No	化合物(1) $R^1, R^2, R^3, R^4$ (記載していない置換基は水素原子を示す)	融点 (℃)	分子式	元素分析値	
				上段 C	下段 H N
2	6'-CF <sub>3</sub>	260~ 昇華性	$C_{11}H_8F_3NO$	58.15 58.27	3.55 3.41 6.17 6.07
3	6'-Cl	244-245	$C_{10}H_8ClNO$	62.03 61.88	4.16 4.13 7.23 7.33
4	6'-COCH <sub>3</sub>	228-229	$C_{12}H_{11}NO_2$	71.62 71.67	5.51 5.40 6.96 7.05

No	化合物(1) $R^1, R^2, R^3, R^4$ (記載していない置換基は水素原子を示す)	融点 (℃)	分子式	元素分析値	
				上段 C	下段 H N
5	6'-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	189-190	$C_{13}H_{13}NO_2$	72.54 72.27	6.09 6.26 6.51 6.59
6	6'-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	181-182	$C_{14}H_{15}NO_2$	73.34 72.98	6.59 6.89 6.11 6.20
7	6'-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHAc	296-298	$C_{19}H_{16}N_2O_3$	71.24 71.05	5.03 5.16 8.75 8.51
8	6'-SCH <sub>3</sub>	190-191	$C_{11}H_{11}NOS$	64.36 64.18	5.40 5.47 6.82 6.77

No	化合物 (I) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> (記載していない置換基は水素原子を示す)	融点 (°C)	分子式	元素分析値		
				上段 C	計算値 H	実測値 N
9	5', 7'-Cl	222-223	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO	52.66	3.09	6.14
10	7'-NO <sub>2</sub>	235-237	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	52.54	2.99	6.42
11	5'-CO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	169-170	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	58.82	3.95	13.72
12	6'-NHAC	275-276	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	58.96	3.84	13.62
13	6'-COCH <sub>3</sub> , 1'-CH <sub>3</sub>	189-190	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	73.34	6.59	6.11
				73.20	6.66	6.18
				66.65	5.59	12.96
				66.65	5.54	12.94
				72.54	6.09	6.51
				72.53	6.29	6.50

オン (mp 186-187°C) を同様にクロルスルホン酸でクロルスルホン化し 5'-クロルスルホニルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンを得る。融点 218-221°C (分解点)。

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>3</sub>S として

計算値 C, 46.60; H, 3.13; N, 5.43

実測値 C, 46.85; H, 3.30; N, 5.45

#### 実施例 16

5'-クロルスルホン-6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オン 6.4 g を水酢酸 40 ml に溶解し、塩酸 15 ml を加え重鉛末 8.0 g を 40°C で少しずつかき混ぜながら加える。1時間かき混ぜた後、塩酸を含む氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると 5'-メルカプト-6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンの無色プリズム晶を得る。収量 3.2 g。融点 179-181°C。元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S として

#### 実施例 14

6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オン 5.0 g をクロルスルホン酸 20 g 中にかき混ぜながら少しずつ加える。加え終つてから 45-50°C で 2 時間かき混ぜた後氷水中に投入し、析出物を酢酸エチルから再結晶すると 5'-クロルスルホン-6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンの無色プリズム晶を得る。収量 6.5 g。融点 205-208°C (分解点)。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>S として

計算値 C, 48.62; H, 3.71; N, 5.16

実測値 C, 48.66; H, 3.66; N, 5.26

#### 実施例 15

4, 5-ジヒドロスビロ〔シクロプロパン-3(2H), 3'-(3H)インドール〕-2, 2'(1'H)-ジオンを実施例 1 と同様の方法で脱炭酸反応に付し、得られるスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-

計算値 C, 64.36; H, 5.40; N, 6.82

実測値 C, 64.54; H, 5.51; N, 6.84

#### 実施例 17

実施例 16 と同様の方法で 5'-クロルスルホン-6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンから 5'-メルカプトスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンを得る。白色結晶、融点 177-180°C。

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S として

計算値 C, 62.80; H, 4.74; N, 7.32

実測値 C, 62.67; H, 4.84; N, 7.31

#### 実施例 18

5'-メルカプト-6'-メチルスビロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オン 3.1 g をアセトン 30 ml に溶解し、ヨウ化メチル 3.0 g および無水炭酸カリウム 2.2 g を加え、室温で 1 時間かき混ぜる。無機物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をエタノールから再結晶すると 6'-メチル-5'-メチルチオス

ビロ〔シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンの無色板状品を得る、  
融点204℃。

元素分析値  $C_{12}H_{13}NOS$  として

計算値 C.66.72; H.5.98; N.6.39

実測値 C.66.58; H.5.68; N.6.44

実施例 19-21

実施例 18 と同様の方法で次表の化合物を得る。

(以下余白)

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 (℃)	分子式	元素分析値		
				上段 下段	計算値 実測値	N
19	5'-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190-191	$C_{11}H_{11}NOS$	64.36 64.18	5.40 5.47	6.82 6.77
20	5'-8-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	93-94	$C_{14}H_{17}NOS$	67.98 68.09	6.93 6.90	5.66 5.78
21	5'-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	122-123	$C_{16}H_{17}NO_3S$	61.86 62.01	5.88 5.86	4.81 4.93

実施例 22

6'-メチル-6'-メチルチオスピロ〔シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オン 1.0 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、室温でかき混ぜながら m-クロロ過安息香酸 2.3 g を少しずつ加える。2 時間かき混ぜた後、有機層を炭酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を蒸去し、残留物をエタノールから再結晶すると 6'-メチル-6'-メチルスルホニルスピロ〔シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール〕-2'(1'H)-オンの無色プリズム晶を得る。融点 248-249℃。  
収量 85.9%。

元素分析値  $C_{12}H_{13}NO_3S$  として

計算値 C.57.35; H.5.21; N.5.57

実測値 C.57.25; H.5.17; N.5.55

実施例 23-25

実施例 22 と同様の酸化反応により次表の化合物を得る。

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 (℃)	分子式	元素分析値		
				上段 下段	計算値 実測値	N
23	5'-SOCH <sub>3</sub>	210-211	$C_{11}H_{11}NO_2S$	59.71 59.45	5.01 5.04	6.33 6.25
24	5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	251-252	$C_{11}H_{11}NO_3S$	55.88 55.76	4.87 4.74	5.90 5.86
25	6'-SOCH <sub>3</sub> 6'-CH <sub>3</sub>	251-253	$C_{12}H_{13}NO_2S$	61.26 61.07	5.57 5.52	5.95 5.95

## 実施例 26

メチル 2'-(1'H)-オキソスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-5'-チオブチレート 1.2 g を水酸化カリウム 0.4 g を含むメタノール溶液中で加水分解し、塩酸を含む氷水中にあけ、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると、2'-(1'H)-オキソスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-5'-チオブチリク酸の無色プリズム晶を得る。

融点 210-211℃。収量 0.97 g。

元素分析値  $C_{14}H_{15}NO_3S$  として

計算値 C, 60.64; H, 5.45; N, 5.05

実測値 C, 60.41; H, 5.47; N, 5.28

## 実施例 27

5'-クロロスルホニルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'-(1'H)-オン 1.0 g をアセトニトリル 20 ml に溶解し、ペリジン 1.0 g を含むアセトニトリル 30 ml の溶液中に滴下する。3 時間かき混ぜ、析出物をろ去し、ろ液を減圧蒸発する。残留物をエタノールか

ら再結晶すると 5'-ペリジノスルホニルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'-(1'H)-オンの無色プリズム晶を得る。

融点 285-287℃(分解点)。

元素分析値  $C_{15}H_{16}N_2O_3S$  として

計算値 C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14

実測値 C, 58.86; H, 5.98; N, 9.13

## 実施例 28-29

実施例 27 と同様の方法で次表の化合物を得る。

(以下余白)

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 (℃)	分子式	元素分析値	
				上段 C H N	下段 計算値 実測値
28	5'-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	200-202	$C_{14}H_{18}N_2O_5S$	51.52 5.56 8.58	51.44 5.61 8.45
29	5'-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	287-289 (分解点)	$C_{10}H_{10}N_2O_3S$	50.46 4.23 11.76	50.28 4.17 11.83

## 実施例 30

6'-トリフルオロメチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'-(1'H)-オン 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヨウ化 n-プロピル 2.0 g, 無水炭酸カリウム 1.5 g を加え、50℃で 20 時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、エチルエーテルで抽出する。有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下に留去し、残留物を石油エーテルから再結晶すると 1'-n-プロピル-6'-トリフルオロメチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2'-(1'H)-オンの淡黄色板状晶を得る。融点 66-67℃。

元素分析値  $C_{14}H_{14}F_3NO$  として

計算値 C, 62.45; H, 5.24; N, 5.20

実測値 C, 62.39; H, 5.15; N, 5.27

## 実施例 31-45

同様の方法で次表の化合物を得る。実施例 33, 40, 41, 43 の化合物は同様の方法で得られたメチルエステル体を実施例 26 に準じて加水分

解して製造する。実施例44の化合物は実施例43で得た化合物を塩化チオニルで酸クロリドとした。ビベラジシエタノールと処理して製造する。

(以下余白)

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	分子式	元素分析値		
				上段 C	下段 H	N
36	$6'-\text{CF}_3$ $1'-n-\text{C}_4\text{H}_9$	79-80	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$	63.60	5.69	4.94
37	$6'-\text{CF}_3$ $1'-n-\text{C}_8\text{H}_{11}$	67-68	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	63.75	5.67	5.12
38	$6'-\text{COCH}_3$ $1'-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	208-210	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	64.63	6.10	4.71
39	$6'-\text{Cl}$ $1'-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	136-137	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$	64.94	6.09	4.80
40	$6'-\text{CH}_3$ $1'-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	163-165	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	68.55	6.16	5.71
				68.26	6.32	5.44
				58.77	4.55	5.27
				58.88	4.48	5.21
				69.48	6.61	5.40
				69.56	6.62	5.37

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	分子式	元素分析値		
				上段 C	下段 H	N
41	$6'-\text{CH}_3$ $1'-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	102-103	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	70.31	7.01	5.13
42	$6'-\text{COCH}_3$ $1'-\text{CH}_3$	189-190	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	70.55	6.95	5.08
43	$6'-\text{Cl}$ $1'-\text{CH}_2\text{COOH}$	249-251	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$	72.54	6.09	6.51
44	$6'-\text{Cl}$ $1'-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	128-130	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	72.53	6.29	6.50
45	$6'-\text{CH}_3$ $1'-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}$	80-81	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	57.27	4.91	5.57
				57.26	3.98	5.48
				58.89	6.42	10.30
				58.81	6.40	10.20
				73.34	6.69	6.11
				73.56	6.62	5.92

No	化合物 (I) $R^1, R^2, R^3, R^4$	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	分子式	元素分析値		
				上段 C	下段 H	N
31	$6'-\text{CF}_3$ $1'-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	127-128	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$	57.56	4.46	5.16
32	$6'-\text{CH}_3$ $1'-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	64-65	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	57.50	4.35	5.36
33	$6'-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ $1'-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	126-127	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	72.70	7.41	6.06
34	$6'-\text{CF}_3$ $1'-\text{CH}_3$	84-85	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$	72.58	7.36	5.85
35	$6'-\text{CF}_3$ $1'-\text{C}_2\text{H}_5$	87-88	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$	60.87	6.31	4.18
				60.73	6.38	4.07
				59.75	4.12	5.81
				59.88	4.17	5.77
				61.17	4.74	5.49
				61.37	4.65	5.47



## 実施例 46

1'- (2, 3-エポキシプロピル) - 6'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オン 1.0 g, ピペリジン 1.0 g, 50%メタノール 20 ml の混合物を 3 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し得られる残留物をエーテルに溶解し、乾燥塩酸ガスを通じ析出物をろ取、エタノール-エーテルから再結晶すると 1'- (2-ヒドロキシ-3-ピペリジノプロピル) - 6'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オン塩酸塩の無色プリズム品を得る。融点 140 - 142 °C。収量 0.7 g。

元素分析値  $C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$  として

計算値 C, 65.04; H, 7.76; N, 7.98

実測値 C, 64.85; H, 7.85; N, 7.83

## 実施例 47

5'-アセチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オン 0.8 g をエタノール 30 ml に溶解し、水酸化ナトリウム

融点 206 - 207 °C。

元素分析値  $C_{13}H_{12}FN_2O_2$  として

計算値 C, 53.08; H, 4.11; N, 4.76

実測値 C, 53.39; H, 3.99; N, 4.75

## 実施例 49

5'-ブromoアセチル-1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オン 2.5 g をアセトン 30 ml に溶解し、20%ナトリウムチオメチラート 3.5 g を滴下する。室温で 2 時間かき混ぜた後、無機物をろ去し、ろ液を減圧濃縮する。残留物をエタノールから再結晶し 1'-メチル-5'-メチルチオアセチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オンの淡黄色プリズム品を得る。融点 119 - 120 °C。

元素分析値  $C_{14}H_{15}NO_2S$  として

計算値 C, 64.34; H, 5.79; N, 5.36

実測値 C, 64.34; H, 6.03; N, 5.38

## 実施例 50

エチル 2-オキシ(3H)インドール-6-

トリウム 0.1 g を加え 2 時間室温でかき混ぜる。

氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去し残留物を酢酸エチルから再結晶すると 5'- (1-ヒドロキシエチル)スピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オンの無色プリズム品を得る。融点 163 - 164 °C。

元素分析値  $C_{12}H_{13}NO_2$  として

計算値 C, 70.91; H, 6.46; N, 6.89

実測値 C, 70.87; H, 6.41; N, 6.97

## 実施例 48

1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オン 1.0 g, ブromo酢酸 1.0 g およびポリリン酸の混合物を 80 °C で 8 時間かき混ぜる。反応物を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。残留物を酢酸エチルから再結晶し 5'-ブromoアセチル-1'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-2' (1'H) - オンの無色プリズム品を得る。

カルボキシレート 1.2 g をジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、60%水酸化ナトリウム 8.0 g を加え、氷冷下かき混ぜながら 2-ブromo-1-クロロエタン 1.6 g を滴下する。後室温で 2 日間かき混ぜ氷水中に投入する。析出物をろ取し、水洗後エタノールから再結晶するとエチル 2'-オキシ(1'H)スピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-6'-カルボキシレートの無色プリズム品を得る。融点 215 °C。

収量 5.0 g。

元素分析値  $C_{13}H_{13}NO_3$  として

計算値 C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06

実測値 C, 67.32; H, 5.63; N, 6.05

## 実施例 51

エチル 2'-オキシ(1'H)スピロ〔シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール〕-6'-カルボキシレート 0.7 g を水酸化ナトリウム 0.4 g を含むエタノール 15 ml に溶解し、3 時間加熱還流する。冷却析出物をろ取し、80%エタノールから再結晶すると 2'-オキシ(1'H)スピロ〔シ

クロアロバン-1,3'-〔3H〕インドール-  
6'-カルボン酸ナトリウム塩の淡黄色プリズム品  
を得る。融点300℃以上。収量0.6g。

元素分析値  $C_{11}H_8NO_3Na \cdot H_2O$ として

計算値 C,54.33; H,4.14; N,5.76

実測値 C,54.05; H,3.97; N,5.70

代理人 弁達士 松 居 祥 二

